

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Т.В. Сафонова, Д.М. Семенов

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

## Реферат

Статья посвящена исследованиям цитомегаловирусной инфекции при беременности. Обобщен материал отечественных и зарубежных научных изданий по исследуемой теме.

*Ключевые слова:* вирусные инфекции, беременность, плод, цитомегаловирус.

## CLINICAL ASPECTS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING PREGNANCY

T.V. Safonova, D.M. Semenov

Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

## Abstract

The article is devoted to the study of cytomegalovirus infection during pregnancy. The article summarizes the material of domestic and foreign scientific publications on the topic.

*Key words:* viral infections, pregnancy, fetus, cytomegalovirus.

## ВВЕДЕНИЕ

Вирусные инфекции при беременности становятся частой причиной невынашивания, тяжелых внутриутробных поражений, заболеваний новорожденных и детей раннего возраста [1].

Среди вирусных инфекций особое место занимают герпесвирусные инфекции и, в частности, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), остающаяся одной из ведущих причин мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных и младенческой смертности. ЦМВИ является самой распространенной оппортунистической инфекцией с вертикальной трансмиссией в 95% случаев, занимает второе место после ВИЧ по иммунодепрессивной активности и выявляется в 67,3% тяжелых форм внутриутробных инфекций с полиорганными поражениями [2-5]. Неблагоприятные отдаленные последствия, широкая распространенность бессимптомных форм при латентном течении инфекции, множество путей передачи, отсутствие вакцинопрофилактики послужили основанием для включения ЦМВИ

Европейским бюро ВОЗ в группу заболеваний, определяющих будущее инфекционной патологии в XXI веке [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ  
ИССЛЕДОВАНИЯ

Приведены и обобщены сведения о влиянии цитомегаловирусной инфекции на организм беременной женщины, плода и новорожденного ребенка, проанализированы современные методы диагностики и лечения ЦМВИ при беременности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Цитомегаловирусная инфекция – хроническая антропонозная оппортунистическая инфекция вирусного происхождения, характеризующаяся многообразием форм патологического процесса от латентной инфекции до клинически выраженного генерализованного заболевания [8].

Возбудитель ЦМВИ в современной классифи-

кации вирусов относится к виду *Cytomegalovirus hominis*, подцарству *Deoxyvira*, классу *Deoxycubika*, порядку *Herpesvirales*, семейству *Herpesviridae* (герпесвирус человека 5), подсемейству *Betaherpesviridae* и роду *Cytomegalovirus* [9]. В настоящее время в международных каталогах зарегистрировано 4 штамма ЦМВ: АД169, Davis, Towne, Kerr. Этиологическое значение для человека имеют все 4 штамма. От одного человека можно выделить несколько штаммов этого вируса [10, 11]. Четко различающихся серотипов нет. Степень родства отдельных вирусных изолятов может быть выявлена с помощью молекулярно-биологического анализа, что пригодно для установления инфекционных цепочек (мать-ребенок, половые партнеры) [12].

Источниками инфекции могут быть носители ЦМВ или больные ЦМВИ. Передача вируса осуществляется практически через все биологические жидкости и выделения: кровь, мочу, слюну, слезную жидкость, отделяемое носоглотки, спинномозговую жидкость, грудное молоко, околоплодные воды, цервикальный и вагинальный секреты, сперму, фекалии [13-15].

Передача ЦМВ может реализоваться различными путями:

1. Фекально-оральный (бытовой путь передачи через загрязненные руки, различные предметы обихода, используемые для питья, еды, курения, игр).
2. Аспирационный (воздушно-капельный путь передачи).
3. Контактный, когда инфекция передается через поврежденные кожные покровы и мацерированные слизистые оболочки (передача вируса при поцелуях).
4. Вертикальный - переход возбудителя от матери к плоду.
5. Половой путь передачи.
6. Парентеральный (инструментальные манипуляции, трансплантация органов и тканей, гемотрансфузии) [15].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпидемиологические исследования основаны в основном на результатах серологических проб (выявление в крови антител к ЦМВ) в тех или иных группах населения. Клинический подход недостаточно верифицирован из-за многогранности проявлений болезни, трудности и дороговизны массовых вирусологических и или молекулярных ЦМВ ДНК ПЦР тестов. В связи с этим

данные различных эпидемиологических исследований разнятся в оценке распространенности ЦМВИ.

Серопозитивные показатели варьируются от 60 до 99% во всем мире [16-18]. В России, антитела класса IgG к ЦМВ имеет около 73 - 98% взрослого населения [6, 15].

Показатели инфицированности (серопозитивности) населения ЦМВ зависят от возраста, социального статуса, уровня материального благополучия, сексуальной активности. Среди беременных женщин они составляют 42,6 - 94,5%, а среди новорожденных детей 0,2 - 2,5% [10, 12].

К сожалению, в Республике Беларусь частота ЦМВИ официально не регистрируется и в доступной литературе практически отсутствуют данные о распространенности и последствиях перенесенной инфекции.

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

Многообразие клинических проявлений заболевания обусловлено способностью ЦМВ реплицироваться практически во всех клетках организма: в лейкоцитах, в моноцитах, тканевых макрофагах, эндотелиальных клетках сосудов, эпителиальных, нервных клетках, а также в фибробластах [19]. При персистенции инфекции возможно развитие продуктивной репликации, при которой происходит формирование зрелого инфекционного вириона с выделением его в окружающую среду или латентной инфекции, которая характеризуется отсутствием формирования зрелых вирионов. Оба варианта течения инфекционного процесса не являются стабильными, и в течение жизни человека сменяют друг друга, определяя популяционную частоту вирусовыделителей.

Так, по данным ряда исследователей, в популяции в любом возрастном периоде не менее 10% населения являются выделителями ЦМВ [20].

Единой классификации цитомегаловирусной инфекции не существует, что связано с широким спектром ее клинико-патогенетических вариантов. Приобретенная ЦМВИ – заболевание, которое не укладывается в рамки какой-либо нозологической формы. Оно может протекать с лихорадкой, интоксикацией, слабостью, миалгией, лимфаденопатией, сиалоаденитом, гепатитом, язвами желудочно-кишечного тракта, миокардитом [15].

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Первичная ЦМВИ на ранних сроках беременности представляет наибольший риск для плода. В среднем у 2% женщин во время беременности происходит первичное заражение ЦМВ с частотой передачи вируса плоду в среднем 35-40% [1, 6]. Было проведено исследование 248 случаев первичного инфицирования ЦМВ во время беременности. Частота внутриутробного инфицирования плода составила 17% при инфицировании матери за 1-10 недель до зачатия и 30, 38 и 72% в первом, втором и третьем триместре соответственно [21]. Эти данные очень похожи на те, о которых сообщалось в бельгийском исследовании в 2010 году. Среди 524 сероконверсий во время беременности средняя частота передачи вируса плоду составила 47%, (35 при сероконверсии в первом триместре, 44 и 73%, когда сероконверсия произошла во втором и третьем триместре, соответственно) [22].

Реактивация ЦМВ по данным разных авторов встречается значительно чаще, чем первичное инфицирование (до 30%). При активации латентного вируса частота его передачи плоду существенно меньше и составляет, в среднем, от 0,2 до 2,2% случаев [1, 6, 23].

У беременных ЦМВИ часто протекают бессимптомно даже во время острой стадии. Среди неспецифических проявлений инфекции наиболее частые симптомы: недомогание, лихорадка, миалгия, лимфаденопатия [23].

Было проведено исследование 244 беременных с первичной ЦМВ инфекцией. Получены следующие данные: клинические симптомы присутствовали у 166 (68,1%), среди них лихорадка (60,2%), усталость (48,8%) и головная боль (26,5%), артралгия/миалгия (15,1%), ринит (15,1%), фарингит (13,9%), кашель (9,6%), повышение печеночных ферментов (36,1%), лимфоцитоз (12,0%). Кроме того, 70 (42,1%) женщин сообщили о трех или более симптомах [6, 24].

Установлено, что инфицирование в ранние сроки беременности приводит к самопроизвольному прерыванию беременности (9,7%), угроза прерывания наблюдается у 36%, преждевременные роды у 30%, перинатальная смертность 5,4%. При инфицировании после 20 недель гестации преобладает нейротропное воздействие вируса (15%) (умственная отсталость, детский церебральный паралич, судороги, хориоретинит) [1, 6, 7, 25-27].

Клинические проявления врожденной ЦМВИ встречаются в 10% случаев, в 90% инфекция про-

текает субклинически. Приблизительно 4% детей с манифестной формой инфекции погибают внутриутробно или вскоре после рождения, это обычно происходит из-за значительного неврологического повреждения и полиорганной недостаточности [22, 23, 28]. ЦМВ обладает способностью поражать практически все клетки организма, это объясняет множественные проявления врожденной ЦМВИ. Классическая триада симптомов при манифестной форме включает желтуху (62%), петехии (50%), гепатоспленомегалию (50%). Часто наблюдается недоношенность (30%), задержка внутриутробного развития (48%), асцит, гипотония, церебральная вентрикуломегалия (24%), формирование внутримозговых кальцинатов (21%), микроцефалия (22,6%), ретинопатия, реже – гепатит (20%), пневмония и др. [23, 29-31].

Патология центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденного имеет место в 30% случаев при первичном заражении матери в I триместре беременности. При наличии микроцефалии частота инвалидности составляет более 50% [24].

Ретроспективное исследование показало, что 10% врожденной нейросенсорной тугоухости и 35% приобретенной обусловлено внутриутробным инфицированием ЦМВ [21]. Была выявлена зависимость нарушений слуха у новорожденных от срока беременности, в котором произошло инфицирование. Нейросенсорная тугоухость была обнаружена у 4 (80%) из 5 врожденно инфицированных детей в первом триместре беременности, и у 1 (8%) из 12 детей во втором. Нейросенсорной тугоухости не было обнаружено после первичной ЦМВИ, возникшей в третьем триместре [32].

## ДИАГНОСТИКА

Для лабораторного обнаружения ЦМВ могут быть использованы различные методы: вирусологический метод, серологические методы (ИФА, ИХЛА), обнаружение ДНК вируса методом ПЦР в различных биологических средах организма.

Вирусологический метод всегда являлся «золотым стандартом» диагностики многих вирусных инфекций. Суть метода заключается в выращивании вируса в культуре клеток с последующим определением вируса с помощью серологических методов. Этот метод имеет высокую специфичность и достоверен, но есть и недостатки: трудоемкость процесса, высокая стоимость и невозможность дифференцировать первичное инфицирование от реинфекции [13, 14].

Исследование серологических маркеров (выяв-

ление в крови антител классов IgM и IgG с определением степени авидности IgG) наиболее часто проводится для оценки формы вирусной инфекции. Определение антител позволяет установить реакцию организма на вирус, однако о наличии самого вируса может свидетельствовать лишь косвенно. Как известно, иммуноглобулины класса М появляются через 5-7 дней после заражения и являются маркерами острой инфекции, они исчезают через 1-2 месяца в большинстве случаев. Низкоавидные IgG появляются через 10-14 дней после инфекции, затем авидность постепенно повышается. Низкоавидные IgG не определяются через 1-3 месяца, а присутствуют только высокоавидные IgG. Таким образом, трактовка анализа зависит не только от характера антител, но и от их сочетания. При отсутствии антител к ЦМВ беременная относится к группе риска, так как первичное инфицирование во время беременности – это высокий риск внутриутробного инфицирования плода. Такие пациенты нуждаются в динамическом наблюдении, а также необходимо провести беседу о профилактике ЦМВ. Если в крови определяются только IgM, есть вероятность ложноположительной реакции, их можно объяснить присутствием в крови ревматоидного фактора, активной репликацией других герпесвирусов (ВЭБ, ВГ-6), парвовируса В19 и возможной перекрестной реакцией между антителами и белками этих вирусов, а также большую роль играет качество используемых тест-систем. Говорить о недавней инфекции можно только при сочетании IgM с сероконверсией IgG или с низкоавидными IgG [6]. Иммуноглобулины класса G характерны как для хронического процесса, так и определяются в течение всей жизни после перенесенной инфекции. О реактивации хронической инфекции свидетельствует высокий титр антител IgG, особенно четырехкратное увеличение титра при проведении исследования в динамике, а также, если наряду с высокоавидными IgG определяются IgM [14].

Специфичность и чувствительность различных методов определения антител варьирует в довольно широких пределах. Так, метод иммуноферментного анализа, основанный на определении комплексов антиген-антитело с использованием фермента в качестве метки для регистрации сигнала, имеет специфичность 56-75% и чувствительность 30-88% [33]. Метод иммунохемилюминесценции обладает более высокой чувствительностью и специфичностью до 90%. Он основан на определении уровня свечения специальных веществ-люминофоров, которые присоединяются в качест-

ве субстрата к комплексам антиген-антитело. Высокочувствительным является метод иммуноблота, основанный на определении специфических белков, используя сочетание электрофореза и иммуноферментного или радиоиммунного анализа (аналитическая чувствительность и специфичность 100%), позволяющий детектировать IgM и IgG к отдельным структурным и неструктурным белкам ЦМВ, но по причине его дороговизны он редко используется в практическом здравоохранении [34].

Так как для прогнозирования последствий ЦМВ при беременности основную роль играет наличие активной инфекции (первичное инфицирование или реактивация хронического процесса), то есть когда происходит активная репликация вируса в организме беременной, то наибольшую ценность представляют молекулярно-генетические методы, позволяющие определить ДНК вируса в различных биологических средах [14]. Наиболее широкое использование получил метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), с помощью этого метода можно определить ДНК ЦМВ в любом биоматериале (кровь, слюна, соскоб из цервикального канала, амниотическая жидкость и др.) Важное диагностическое значение имеет обнаружение ДНК ЦМВ в крови беременной. Так, наличие ДНК ЦМВ в лейкоцитах является достоверным признаком активной репликации ЦМВ и служит важным маркером высокого риска антенатального заражения плода [6]. В.И. Шахгильдян в своем исследовании ВИЧ-инфицированных беременных установил, что внутриутробное инфицирование наблюдалось у 3,4% новорожденных при отсутствии ДНК ЦМВ в крови, в то время как при его наличии – у 58% (исследовано 130 ВИЧ-инфицированных беременных и 128 новорожденных) [15]. Прямым доказательством инфицированности плода является обнаружение ДНК ЦМВ в амниотической жидкости или пуповинной крови плода. S.P. Walker и соавторы разработали алгоритм ЦМВ-скрининга и алгоритм наблюдения беременных с IgM/IgG-положительными результатами. Согласно этим алгоритмам следует проводить исследование на АТ к ЦМВ всем беременным на ранних сроках, затем в зависимости от результата анализа предлагается выполнять диагностический амниоцентез беременным через 5-7 недель после установления диагноза острая цитомегаловирусная инфекция (IgM, низкоавидные IgG, ДНК ЦМВ в крови), на 16 - 21 неделе гестации. Если ДНК ЦМВ в амниотической жидкости не определяется, значит плод не инфицирован. Прогностическое значение 90-100%,



специфичность метода 92-98% [35, 36]. Ученые из Италии Gervasi M.T. и соавт. установили связь между риском заражения плода и концентрацией ДНК ЦМВ в амниотической жидкости. В своей работе они продемонстрировали, что при концентрации ДНК ЦМВ <103 копий/мл в 83% случаев ребенок останется неинфицированным, при >103 копий/мл риск инфицирования – 100%. Причем при концентрации 105 копий/мл ребенок будет иметь клинически выраженную ЦМВИ [37].

Таким образом, становится понятно, что при обследовании беременной необходимо определить не только антитела к ЦМВ, но и наличие ДНК ЦМВ в крови. Согласно клиническим протоколам МЗ РБ «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» №17 от 19.02.2018 г. к обязательной диагностике относится определение антител IgM, IgG к ЦМВ методом ИФА при первой явке, при отсутствии антител – повторно в 18-20 недель беременности [38].

**Лечение ЦМВИ** может включать в себя этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. К этиотропной терапии относится применение противовирусных препаратов (ацикловир, ганцикловир, валацикловир), специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека и синтетических индукторов интерферона (оксидигидроакридинилацетат натрия, меглюмина акридонацетат). Патогенетическая терапия подразумевает проведение дезинтоксикационной, метаболической и антиоксидантной терапии [39]. Однако, большинство противовирусных препаратов противопоказаны во время беременности. Данные об их применении в литературе противоречивы и неоднозначны.

Показанием для назначения терапии с целью предотвращения или существенного снижения последствий заражения является выявление острой или реактивации хронической ЦМВИ. То есть, когда в организме идет активная репликация вируса (IgM+/-, IgG+/-, ДНК ЦМВ+), и существует высокий риск внутриутробного инфицирования [6].

Согласно клиническим протоколам МЗ РБ допустимо применение антивирусных препаратов прямого действия (ацикловир с 32 недель беременности, валацикловир с 32 недель беременности, ганцикловир, фамцикловир противопоказан во время беременности и лактации), также возможно назначение нормального иммуноглобулина человека [38].

В 2016 году появились данные о лечении ЦМВИ

у беременных большими дозами валацикловира, опубликованные Leruez-Ville M. и соавторами (Франция). В исследуемую группу были включены 43 женщины с острой ЦМВИ и признаками внутриутробной инфекции у плода по данным УЗИ и амниоцентеза. Назначалось 8 г в день валацикловира, перорально в среднем с 25,9 недели беременности до родов. 34 новорожденных не имели симптомов инфекции при рождении и через 12 месяцев. Вирусная нагрузка в крови плода снизилась, а количество тромбоцитов значительно возросло ( $P=0,01$  и  $p<0,001$ ). Использование валацикловира (8 г в день) значительно увеличило долю отсутствия симптомов ЦМВИ у новорожденных с 43 без лечения до 82% с лечением. Так же авторы отмечают высокую приверженность лечению >90% и то, что валацикловир в этой высокой дозировке хорошо переносился [40].

Puliyanda D.P. и др. опубликовали свой клинический опыт применения ганцикловира для лечения острой ЦМВИ во время беременности. Они указывают, что в результате наблюдалось исчезновение ЦМВ в амниотической жидкости, новорожденный не имел признаков врожденной ЦМВИ, а также не было отмечено никаких нежелательных эффектов [41].

Препаратом выбора для лечения ЦМВИ во время беременности, у новорожденных и детей раннего возраста является специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин человека [6]. В клинических протоколах РФ при наличии активной ЦМВ-инфекции у беременных рекомендовано применение антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека по 1 мл/кг в сутки внутривенно трехкратно с интервалом в 2 недели [39].

Nigro G. и соавторы (Рим) опубликовали свое исследование, в котором показали, что терапия антицитомегаловирусным иммуноглобулином эффективна при лечении беременных с острой ЦМВИ, при этом она безопасна для плода. Из 37 пациенток, получавших антицитомегаловирусный иммуноглобулин, у 6 наблюдалось внутриутробное инфицирование (16%), в контрольной группе 19 из 47 новорожденных имели врожденную цитомегаловирусную инфекцию (40%), причем 3 клинически выраженную ( $p=0,02$ ) [42].

Еще одно исследование было проведено группой итальянских ученых. Revello M.G. и соавторы сравнивали ежемесячные инфузии антицитомегаловирусного иммуноглобулина и плацебо и выявили тенденцию в пользу профилактического лечения. Разница между группами, однако, не достигла статистически значимой ( $p=0,13$ ). У 18 из 61 жен-

щин исследуемой группы с острой ЦМВИ дети имели внутриутробную ЦМВ инфекцию (30%), в группе контроля 27 из 62 рожденных детей были инфицированы (44%) [43].

В то же время Blázquez-Gamero D. и его коллеги в проведенном ими исследовании выявили, что профилактическое введение специфического иммуноглобулина беременным женщинам с первичной ЦМВИ значительно не снижает частоту врожденных инфекций, но является безопасным и может оказать благоприятное влияние на симптомы и последствия у инфицированных детей. В этом исследовании наблюдались 36 женщин, 30 из них (83,4%) был проведен диагностический амниоцентез, ДНК ЦМВ методом ПЦР была выявлена у 21 женщины (70%). При рождении 24 ребенка имели врожденную ЦМВИ, из них трое детей выбыли из исследования после рождения, 16 из 21 не имели осложнений через 12 месяцев (76,2%), у двоих была выявлена умеренная односторонняя потеря слуха (9,5%), а у троих – тяжелая потеря слуха и неврологические осложнения (14,3%) [44].

Согласно Руководству Общественного Здравоохранения Англии, по исследованию, диагностике и ведению вирусного заболевания во время беременности, не рекомендовано никакого лечения для предотвращения или уменьшения передачи инфекции от матери к ребенку, несмотря на то, что общая распространенность врожденной ЦМВ-инфекции при рождении в Великобритании составляет около 3/1000 [45].

Группа ученых из Израиля, Швейцарии и Австрии утверждает, что не существует установленных процедур для снижения риска передачи или терапевтических вариантов для плода с признаками инфекции. Они предлагают следующий алгоритм: консультирование по вопросам гигиены матери, послеродовой скрининг слуха у всех новорожденных, последующее исследование методом ПЦР ЦМВ у детей с симптомами и проведение противовирусной терапии у детей с симптомами врожденной ЦМВИ [46].

На сегодняшний день согласно рекомендациям Консенсуса 2017, опубликованным в *Lancet Infect Dis*, не следует вводить беременным женщинам с первичной ЦМВИ для профилактики и лечения врожденной инфекции плода как противовирусные препараты, так и антицитомегаловирусный иммуноглобулин в связи недостаточностью доказательств [47].

Таким образом, данные исследований ЦМВИ при беременности во многом противоречивы, и по-прежнему отсутствует четкое представление

о сроках и объеме исследований, диагностическом, прогностическом значении тех или иных лабораторных маркеров, отсутствует ясность в показаниях для назначения этиотропной терапии. Дальнейшее изучение влияния ЦМВ на беременность, диагностики и лечения вирусных инфекций у беременных женщин, продолжает оставаться актуальной задачей современности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кравченко Л.В. Показатели противовирусного иммунитета у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией в случаях позднего обнаружения ДНК цитомегаловируса. // *Детские инфекции*. 2018. №17 (3). С. 34-37.
2. Краснов В. В., Обрядина А. П. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у детей // *ПМ*. 2012. №7 (62).
3. Schleiss M.R. Cytomegalovirus in the neonate: immune correlates of infection and protection. *Clin Dev Immunol* 2013;501801
4. Симовьян Э.Н. Учебное пособие «Инфекционные болезни у детей», Ростов-на-Дону, 2011 г.
5. Albanna Ehab Abd Elmoniem et al. Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection in High Risk Neonates // *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013, 5(1): e2013049
6. Шахгильдян В.И. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных. // *Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017. №3. С. 70-82.
7. Ali Hattem Bayati, Yasmeen J.Al-Bayaa and other. Detection of Cytomegalovirus and Epstein Barr Virus in Placental Tissues of Aborted Women. // *Biomedical and Pharmacology Journal*. March 2017. №10 (1). P. 221-229.
8. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / Под ред. В.А. Исакова. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с.
9. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция // *Детские инфекции*. 2004. №1.
10. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Орджоникидзе Н.В. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. 32 с.
11. Обрядина, А.П. Диагностика герпес-вирусных инфекций: материалы семинара НПО «Диагностические системы» / А.П. Обрядина // *Ростов-на-Дону*, 2005.- С. 15.
12. Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания

- беременных и новорожденных: пер. с нем. М.: Медицина, 2003. 424 с.
13. Нисевич Л.Л., Бахмут Е.В., Аширова А.А., Меджидова А.А., Куц А.А., Коноплева Т.Н., Талалаев А.Г., Каск Л.Н., Парсегова Т.С., Туманова Е.Л. Лабораторная диагностика врожденных вирусных инфекций//Детские инфекции. 2006. №2.
14. Смирнова Альбина Ивановна, Россихина Екатерина Владимировна, Колеватых Екатерина Петровна Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции//Вятский медицинский вестник. 2010. №3.
15. Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Сильц В.В. и др. Диагностика цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных женщин и определение факторов риска антенатального и интранатального заражения плода цитомегаловирусом//Акуш. и гин. 2005. №2. С. 24–29.
16. Bodéus M, Zech F, Hubinont C, Bernard P, Goubau P: Human cytomegalovirus in utero transmission: Follow-up of 524 maternal seroconversions. *J Clin Virol* 2010, 47: 201–202.
17. Mamuye Z, Nigatu B, Bekele D, Challa F, Desale A and Solomon S. Seroprevalence and Absence of Cytomegalovirus Infection Risk Factors among Pregnant Women in St. Paul's Hospital Millennium Medical College. *Gynecol Obstet*. 2015; 5: 299
18. Gaj Z, Rycel M, Wilczyński J, Nowakowska D. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the population of Polish pregnant women. *Ginekol Pol*. 2012; 83(5): 337–341.
19. Каражас Н.В. Рыбалкина Т.Н., Евсеева Л.Ф. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции//Клиническая лабораторная диагностика. 2000. - №8. - С. 15–16.
20. Кистенева Л.Б., Мартынов К.А., Хижнякова Т.М., Чешик С.Г. Цитомегаловирусная инфекция у беременных. Диагностика, трактовка результатов обследования//Вопросы вирусологии - 2003 - № . С. 4–7.
21. Enders G, Daiminger A, Bäder U, et al: Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol* 2011 Nov, 52 (3): 244–246
22. Kenneson A., Cannon M.J. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007; 17: 253–276.
23. Bonalumi Silvia, Trapanese Angelica, Santamaria Angelo, D'Emidio Laura, Mobili Luisa. (2011). Cytomegalovirus infection in pregnancy: Review of the literature. *Journal of prenatal medicine*. 5. 1–8.
24. Mi Hae Chung, MD, Chan Ok Shin, MD, Juyoung Lee, MD. TORCH (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex virus) screening of small for gestational age and intrauterine growth restricted neonates: efficacy study in a single institute in Korea.//*Korean J Pediatr*. 2018. №61(4). P. 114–120.
25. Быстрицкая Т.С., Бабенко О.П. Беременность, состояние плода и новорожденного у матерей с рецидивом хронической цитомегаловирусной инфекции//ТМЖ. 2015. №1 (59).
26. Владимировна Н.Ю. Планирование беременности у женщин с бессимптомной цитомегаловирусной инфекцией//Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии №21 – 2012 г.
27. Беляева Н.Р. Цитомегаловирусная инфекция и репродуктивное здоровье женщин//Журнал акушерства и женских болезней, 2016.
28. Emery V. C., Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate [version 1; referees: 2 approved]//*F1000 Research*. 2017, 6 (F1000 Faculty Rev): 138.
29. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn* 2013; 33: 751–8.
30. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T: Imaging of Fetal Cytomegalovirus Infection. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:117–126. doi: 10.1159/000321346
31. Dreher A. M., Arora N., Fowler K. B. et al. Spectrum of Disease and Outcome in Children with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection//*J Pediatr*. 2014.
32. Ina Foulon, Anne Naessens, Walter Foulon, Ann Casteels and Frans Gordts Hearing Loss in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection in Relation to the Maternal Trimester in Which the Maternal Primary Infection Occurred//*Pediatrics* December 2008, 122 (6) e1123–e1127.
33. Leung J, Cannon M., Grosse S. et al. Laboratory testing for cytomegalovirus among pregnant women in the United States: a retrospective study using administrative claims data//*BMC Infectious Diseases*. – 2012. – 12: 334.
34. Zhang X., Fan J., Yang M.F. et al. Monitoring of human cytomegalovirus infection in bone marrow and liver transplant recipients by antigenaemia assay and enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Int. Med. Res*. 2009; 37(1): P. 31 – 36.
35. Walker S. et al. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen// *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013. Vol. 13. P. 96.
36. Ross S.A., Novak Z., Pati S., Boppana S.B. Diagnosis of cytomegalovirus infections//*Infect. Disord. Drug Targets*. 2011. Vol. 11, N 5. P. 466–474.
37. Gervasi M.T., Romero R., Bracalente G. et al. Viral

- invasion of the amniotic cavity (VIAC) in the midtrimester of pregnancy//*Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012. Vol. 25, N 10. P. 2002–2013.
38. Клинические протоколы МЗ РБ «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» №17 от 19.02.2018 г.
39. Клинические рекомендации «Цитомегаловирусная болезнь у взрослых» МЗ РФ от 2016 года
40. Leruez-Ville M., Ghout I., Bussieres L. et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study// *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215: 462 e1–462.
41. Puliyanda D. P., Silverman N. S., Lehman D. et al. Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient // *Transpl Infect Dis.* 2005; 7: 71–74.
42. Nigro G., Stuart P., Adler, Renato La Torre, et al. Passive Immunization during Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus Infection//*The New England Journal of Medicine.* Sep 29, 2005
43. Revello M.G, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2014
44. Blázquez-Gamero D. et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2017, Oct, p. 1–9.
45. Nalini Iyanger, Helen Campbell, Gayatri Amirthalingam and Kevin Brown. Guidance on the investigation, diagnosis and management of viral rash illness, or exposure to viral rash illness, in pregnancy. // *Public Health England.* Mar. 2019. C. 1-41.
46. Mack I, Burckhardt MA, Heininger U, Prüfer F, Schulzke S, Wellmann S. Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection in Children of Seropositive Women.//*Front Pediatr.* 2017 Jun 9; 5:134.
47. Rawlinson W.D., Boppana S.B., Fowler K.B., Kimberlin D. W. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy//*Lancet Infect Dis.* 2017.